

**Kit for preparing stable paclitaxel formulation for use as anticancer agent, comprising separately stored drug, solution of anhydrous citric acid in ethanol and solution of polyethoxylated castor oil in ethanol**

Patent number: DE19925211  
Publication date: 2000-12-07  
Inventor: ORTNER PETER (DE)  
Applicant: PBS PHARMACEUTICAL BULK SUBSTA (CH)  
Classification:  
- international: A61K9/08; A61K31/335  
- european: A61K31/337; A61K47/12; A61K47/34  
Application number: DE19991025211 19990601  
Priority number(s): DE19991025211 19990601

[Report a data error here](#)

**Abstract of DE19925211**

A kit for preparing a stable paclitaxel (I) formulation comprises three sealed sterile vials, respectively containing: (i) a defined amount of (I); (ii) a defined solution (A) of anhydrous citric acid in ethanol; and (iii) a defined solution (B) of Cremophor EL (RTM; polyethoxylated castor oil) or Cremophor ELP (RTM; polyethoxylated castor oil) in ethanol. Independent claims are also included for: (a) a method for preparing a (I) formulation, by dissolving a specific amount of (I) in a specific amount of solution (A), adding a specific amount of solution (B) and shaking the mixture until homogeneous; and (b) the formulation obtained by method (a).

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 25 211 A 1**

⑤⑦ Int. Cl. 7:  
**A 61 K 9/08**  
A 61 K 31/335

⑲ Aktenzeichen: 199 25 211.4  
⑳ Anmeldetag: 1. 6. 1999  
㉑ Offenlegungstag: 7. 12. 2000

**DE 199 25 211 A 1**

⑦① Anmelder:  
PBS Pharmaceutical Bulk Substances SA, Fribourg,  
CH  
  
⑦④ Vertreter:  
Wallinger & Partner, 80331 München

⑦② Erfinder:  
Ortner, Peter, 81827 München, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Kit zur Herstellung einer Formulierung von Paclitaxel  
⑤⑦ Die Erfindung betrifft einen Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung von Paclitaxel, wobei die einzelnen Komponenten in getrennten steril verschlossenen Behältern bereitgestellt werden. Die Formulierung ist chemisch-pharmazeutisch und auch mikrobiologisch stabil.

**DE 199 25 211 A 1**



## Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung von Paclitaxel.

Paclitaxel ist eine natürlich vorkommende Verbindung, die aus Eiben bzw. Eibenrinden isoliert werden kann. Der Wirkstoff besitzt zytostatische und cytotoxische Eigenschaften und ist Hauptbestandteil von Arzneimitteln, die in der Krebstherapie verwendet werden.

Die Behandlung mit Paclitaxel wird beispielsweise bei Eierstockkrebs (vgl. u. a. McGuire et al. Ann. Int. Med., 111, 273-279 (1989)), Brustkrebs (vgl. u. a. Holmes et al., Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Vol. 10, pp 60), Lungenkrebs (vgl. u. a. Brown et al., J of Clin Oncol, Vol. 9, No 7 pp 1261-1267), Leukämie (vgl. u. a. Rowinsky et al., Cancer Research 49, 4640-4647) beschrieben.

Paclitaxel selbst ist in Wasser nur schwer löslich, daher ist es schwierig eine geeignete Formulierung herzustellen, welche später mit wässrigen Infusionslösungen (z. B. 0,9% NaCl-Lösung) weiter verdünnt werden kann. Ferner ist Paclitaxel auf Grund seiner Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Alkali auch in lipophilen Lösungsmitteln, beispielsweise polyethoxyliertem Castor Öl, wie Cremophor EL® oder Cremophor ELP®, sowie auch in alkoholischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Äthanol, nicht ausreichend stabil.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Paclitaxel in einer Weise bereitzustellen, bei der die genannten Stabilitätsprobleme vermieden werden und bei der die für die Administration am Patienten notwendige Zubereitungsform rasch und einfach hergestellt werden kann.

Die Erfindung wurde durch die Entwicklung eines Kits zur Zubereitung einer pharmazeutisch verarbeitbaren Form mit definierter Zusammensetzung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Kit zur Zubereitung einer pharmazeutischen Formulierung von Paclitaxel, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten steril verschlossenem Vial eine definierte Menge Paclitaxel, in einem zweiten steril verschlossenem Vial eine definierte Lösung von Zitronensäureanhydrid in Ethanol (Lösung A) und in einem dritten steril verschlossenem Vial eine definierte Lösung von Cremophor EL® oder Cremophor ELP® in absoluten Ethanol (Lösung B) bereitgestellt wird.

Das auf diese Art und Weise hergestellte Arzneimittel stellt eine deutlich kostengünstigere Alternative gegenüber den im Handel erhältlichen Fertigarzneimitteln mit dem Inhaltsstoff Paclitaxel dar.

Durch die getrennte Bereitstellung von Wirkstoff, Lösungsmittel und Stabilisator werden Stabilitätsprobleme bei längerer Aufbewahrung der Lösung vermieden. Die Herstellung der gelösten Form des Wirkstoffs erfolgt unmittelbar vor dessen Anwendung durch den Apotheker oder Arzt.

Der Wirkstoff Paclitaxel wird in genau definierter Menge in einem ersten Vial steril verschlossen bereitgestellt.

Das Vial ist so dimensioniert, daß es bei der Herstellung der Lösung die entsprechenden Mengen an Lösung A und an Lösung B aufnehmen kann.

Der Wirkstoff Paclitaxel liegt in dem ersten Vial in genau definierter Menge vor. So können beispielsweise exakt 30 mg, 100 mg, 300 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg und mehr Paclitaxel bereitgestellt werden.

In diesem Vial wird Paclitaxel vorerst unter Zugabe einer definierten Menge der Lösung A unter Schütteln aufgelöst. Ein Erwärmen der Mischung ist in der Regel nicht notwendig, die Mischung kann aber gegebenenfalls zur Beschleunigung des Lösungsvorgangs auf Handwärme erwärmt werden.

Lösung A besteht aus wasserfreier Zitronensäure (oder Zitronensäureanhydrid) und Äthanol absolut, wobei 970 mg Zitronensäure (oder Zitronensäureanhydrid) in 70,6 mg Äthanol absolut (= 89,4 ml) gelöst sind.

Anschließend wird eine definierte Menge an Lösung B zugegeben und die Mischung so lange geschüttelt, bis eine homogene Lösung entsteht.

Lösung B besteht aus einer Mischung von Cremophor EL® oder Cremophor ELP® (Firma BASF), wobei jeweils 258,8 mg Cremophor und 123,5 mg Äthanol absolut (= 156,4 ml) im Vial vorliegen.

Die Vials bestehen aus Glas oder einem chemisch inerten Material und sind steril verschlossen.

Pro 100 mg Paclitaxel werden 3 ml der Lösung A und 14 ml der Lösung B verwendet. Für die oben angegebenen größeren Mengen Paclitaxel werden jeweils Vielfache bzw. Teile dieser Lösungsmittel-Volumina verwendet.

Die so hergestellte Formulierung von Paclitaxel ist chemisch-pharmazeutisch und auch mikrobiologisch über zumindest ein Jahr stabil.

Die weitere Zubereitung zur Infusion am Patienten erfolgt unter Verdünnung des so hergestellten Paclitaxel Konzentrats mit üblichen Infusionslösungen.

## Beispiel 1

Zu 100 mg Paclitaxel im ersten Vial werden 3 ml der Lösung A zugegeben und Paclitaxel in dieser Lösung unter Schütteln aufgelöst. Anschließend werden 14 ml der Lösung B zugegeben und die Mischung so lange geschüttelt bis sie homogen ist.

Das Konzentrat kann nun zur Herstellung einer Infusionslösung weiterverarbeitet werden.

Eine Aufbewahrung dieses Paclitaxel-Konzentrats bis über zumindest 1 Jahr ist ebenfalls möglich.

## Beispiel 2

Zu 300 mg Paclitaxel im ersten Vial werden 9 ml der Lösung A zugegeben und Paclitaxel in dieser Lösung unter Schütteln aufgelöst. Anschließend werden 52 ml der Lösung B zugegeben und die Mischung solange geschüttelt bis sie homogen ist.

Das Konzentrat kann nun zur Herstellung einer Infusionslösung weiterverarbeitet werden.

Eine Aufbewahrung dieses Paclitaxel-Konzentrats bis über zumindest 1 Jahr ist ebenfalls möglich.

## Patentansprüche

1. Kit zur Zubereitung einer stabilen pharmazeutischen Formulierung von Paclitaxel, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem ersten steril verschlossenem Vial eine definierte Menge Paclitaxel, in einem zweiten steril verschlossenem Vial eine definierte Lösung von wasserfreier Zitronensäure (Zitronensäureanhydrid) in Äthanol (Lösung A) und in einem dritten steril verschlossenem Vial eine definierte Lösung von Cremophor EL® oder Cremophor ELP® in Äthanol (Lösung B) bereitgestellt wird.
2. Kit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im ersten Vial 30 mg, 100 mg, 300 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg und mehr Paclitaxel bereitgestellt werden.
3. Kit nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Lösung A aus 970 mg wasserfreier Zitronensäure (Zitronensäureanhydrid) in 70,6 mg Äthanol absolut besteht.



4. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Lösung B aus 258,8 mg Cremophor EL® oder Cremophor ELP® in 123,5 mg Athanol absolut besteht.
5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung von Paclitaxel durch Lösen einer definierten Menge von Paclitaxel in einem definierten Volumen der Lösung A unter Schütteln und anschließender Zugabe eines definierten Volumens der Lösung B und schütteln der Mischung bis zur Homogenität.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß pro 100 mg Paclitaxel, 3 ml der Lösung A und 14 ml der Lösung B verwendet werden.
7. Pharmazeutische Formulierung von Paclitaxel, hergestellt durch ein Verfahren nach den Ansprüchen 5 oder 6.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



- Leerseite -

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**